

## БОЛЕСТ НА WHIPPLE – ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВОТО НА КЛИНИЧНИЯ ИМИТАТОР

Диана Ганчева

Клиника по хепатогастроентерология, УМБАЛ „Света Марина“,  
Катедра по физиология и патофизиология, Медицински университет - Варна

## WHIPPLE'S DISEASE – THE CHALLENGE OF THE CLINICAL IMITATOR

Diana Gancheva

Clinic of Hepatogastroenterology, St. Marina University Hospital, Varna  
Department of Physiology and Pathophysiology, Faculty of Medicine,  
Medical University of Varna

Болестта на Whipple е рядко системно инфекциозно заболяване, причинено от бактерията *Tropheryma whippelii*. Засяга много органи и системи. Болестта е все още трудна за диагностициране поради разнообразието от клинични симптоми и възможния дълъг период между първите нехарактерни белези и пълната разгърната клинична картина на болестта. Тъй като клиничните симптоми на заболяването са неспецифични, диагнозата все още е предизвикателство за клинициста. Еволюцията е фатална при липса или неуспех на антибиотично лечение. Представяме кратък преглед на литературата относно клиничната картина, диагностичните възможности и лечението на болестта на Whipple.

Whipple's disease is a rare systemic infectious disease caused by the bacterium *Tropheryma whippelii*. It affects many organs and systems. The disease is still difficult to diagnose because of the variety of clinical symptoms and the possible long period between the first uncharacteristic signs and the complete clinical picture of the disease. Because the clinical symptoms of the disease are nonspecific, the diagnosis is still a challenge for the clinician. The outcome is fatal in the absence or failure of antibiotic treatment. We present a brief review of the literature on the clinical picture, the diagnostic possibilities, and the treatment of Whipple's disease.

---

**Ключови думи:** болест на Whipple, клинични прояви, диагностика, лечение

---

---

**Keywords:** Whipple's disease, clinical manifestations, diagnosis, treatment

---

## ВЪВЕДЕНИЕ

Болестта на Whipple е рядко хронично системно заболяване, причинето от *Tropheryma whipplei*. Ангажира множество органи и системи. Основните клинични изяви са загуба на тегло, гастроинтестинални симптоми, артралгия и артрит, лимфаденопатия, неврологични прояви, очно засягане, ендокардит. Поради рядкостта си заболяването често не се взема предвид в диференциалната диагноза. Целта на настоящото съобщение е да направим кратък преглед на литературата относно болестта на Whipple.

## ИСТОРИЯ

Болестта на Whipple е описана за първи път през 1907 г. от американския патолог George Hoyt Whipple. Той съобщава за фатална болест при 36-годишен мъж (лекар-мисионер) с прогресираща загуба на тегло и сила, полиартрит, коремна болка, лимфаденопатия и диария със стеаторея. Аутопсията открива полисерозит, вегетации на аортната клапа и отлагане на мазнина в чревната мукоза и регионалните лимфни възли. Нарича го интестинална липодистрофия поради натрупването на неутрални мазнини и мастни киселини в лимфните пространства и в началото се е считало за нарушение на мастния метаболизъм. Инфекциозна етиология е подозирана още в първото съобщение, когато Whipple е описал множество пръчковидни организми във вакуолите на пенестите клетки. Заболяването се преименува в болест на Whipple през 1949 г. (2,4,17). Първото успешно антибиотично лечение (с хлорамфеникол) датира от 1952 г. През 1961 г. бактерията е установена в макрофагите чрез електронна микроскопия. Чрез полимеразна верижна реакция (PCR) микроорганизмът е идентифициран през 1991 г. и е наречен *Tropheryma whipplei*. За първи път е култивиран през 2000 г. О. Sharma (1994) прави интересно предположение, че великият композитор Лудвиг Ван Бетховен е страдал от болестта на Whipple, вместо от по-широко приеманата саркоидоза или други обсъждани заболявания.

## ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Болестта на Whipple е рядка. До сега са описани около 1000 случая с това заболяване (2,8,14,17). Най-често засяга мъже от европеидната раса, на средна възраст около 50 г. Съотношението мъже:жени е 8:1. Среща се по-често сред селскостопански работници (35%) и лица, които имат контакт с почва или животни (2,15). Установено е и хронично безсимптомно носителство чрез изследване на слюнка и фекална проба на здрави лица (2,8,15). Предполага се фекално-орален, орално-орален и въздушно-капков път на инфекцията (7,9).

## ПАТОГЕНЕЗА

Патогенезата на болестта все още остава неясна. Има предположения за генетично предразположение, тъй като около 20%-40% от пациентите са HLA B27 позитивни (5,9,14,17), както и поради склонността за рецидиви на болестта. Попаднала в организма, бактерията се разпространява в цялото тяло, включително чревния епител, макрофагите, капилярния и лимфен ендотел, черния дроб, мозъка, сърцето, белия дроб, синовията, бъбреците, костния мозък и кожата. Всички тези места показват забележителна липса на възпалителен отговор към *Tropheryma whipplei*, което позволява натрупване на микроорганизма на мястото на инфекция. Схващането за потисната имунна функция на гостоприемника се подкрепя от съществуването на опортюнистични инфекции при пациентите с болестта на Whipple. Описан е намален или липсващ специфичен за *T. whipplei* Th1-клетъчен отговор, докато капацитет на тези клетки за реакция спрямо други антигени като тетанус, туберкулин, *Actinomyces*, *Giardia lamblia* или цитомегаловирус не е намален. Следователно недостатъчният *T. whipplei*-специфичен Th1 – отговор може би е отговорен за нарушения имунологичен клирънс на *T. whipplei* при тези пациенти. Съществуват проучвания, документиращи дефицит в макрофагеалната функция, поради което макрофагите не могат да разградят бактериалните антигени ефективно. Тези наблюдения

показват, че фактори на гостоприемника, свидетелстващи за подлежаща имунна недостатъчност, са отговорни за развитието на болестта на Whipple (2,4,5,8,17). Френско-американски изследователски екип е открил (2018 г.), че мутацията в гена IRF4 предизвиква нарушения имунен отговор спрямо бактерията *T. whipplei*. Проучването подчертава начина на предаване на болестта – наследствен, автозомно доминантен; наследяване на един мутирал алел е достатъчно, за да бъде постигнато нарушението (6).

### КЛИНИЧНИ ПРОЯВИ

Класическото заболяване може да се раздели на три стадия: 1) продромален - с разнообразни неспецифични симптоми, най-вече артралгия и артрит; 2) стадий на гастроинтестинални симптоми – диария, загуба на тегло, слабост; 3) стадий на генерализирани симптоми – анемия, стеаторея, полисерозит (перикардит, плеврални изливи и асцит), хипоалбуминемия и неврологични и/или кардиоваскуларни прояви (15). Около 15% от пациентите нямат класическите белези и симптоми (8).

Недеформиращ артрит е най-характерна проява на болестта на Whipple и често е първи симптом. Описани са интермитентна мигрираща артралгия и/или полиили олигоартрит (6, 17). По-рядко може да се срещне хроничен серонегативен полиартрит, който може да е деструктивен и да бъде сгрешен с ревматоиден артрит. Затова при наличието на интермитиращи епизоди на необясним артрит, в диференциално диагностично съображение трябва да се има болестта на Whipple. Засягането на ставите може да предшества интестиналните прояви с много години.

Най-честите гастроинтестинални симптоми са диария, коремна болка, загуба на тегло, безапетитие. Заболяването може да прогресира с поява на слабост, хипотрофия на мускулатурата, главоболие, фебрилитет, нетромбоцитопенична пурпура, анемия, витаминен дефицит, хипопро-теинемия като изява на малабсорбционен синдром (2).

Неврологични симптоми се съобщават в 6% до 63% от пациентите с класическа болест на Whipple. Предполага се, че почти всички пациенти имат неврологично засягане, но то може да не е клинично проявено (4,8,15). Неврологичните изяви са разнообразни и могат да наподобяват почти всички неврологични състояния. *T. whipplei* може да индуцира хипоталамична дисфункция и надбъбречна недостатъчност (2,8,15).

Когнитивни промени се наблюдават при около 71% от пациентите с неврологични белези и може да достигнат до деменция (8).

В около половината от болните с неврологично засягане се наблюдават психиатрични симптоми като депресия и личностови промени.

Описани са очни прояви като супрануклеарна офталмоплегия, нарушения в движението на очните мускули (окуломас-тикаторна или окулофасциална-скелетна миоритмия), глаукома, хемоза, кератит, увеит, ретинит и др. (2,4,9,17).

Засягане на сърцето е наблюдавано в 17 до 55% от пациентите – перикардит, конгестивна сърдечна недостатъчност, културелно-негативен ендокардит (2,3,4,8,14).

Белодробно засягане се среща в 30 – 40% от пациентите с болест на Whipple – плеврални изливи, интерстициална белодробна болест, белодробни нодули, пулмонална хипертония или фиброза (8,14,19,20). Проучване на F. Fenollar et al. (2010) върху населението на две села в Сенегал установява, че бактериемия с фебрилитет и кашлица е възможна обичайна клинична изява на остра инфекция с *T. whipplei*. Заключение на авторите е, че този микроорганизъм е широко разпространен и е причина до голяма степен за недооценени клинични прояви, включително респираторни инфекции (7,9).

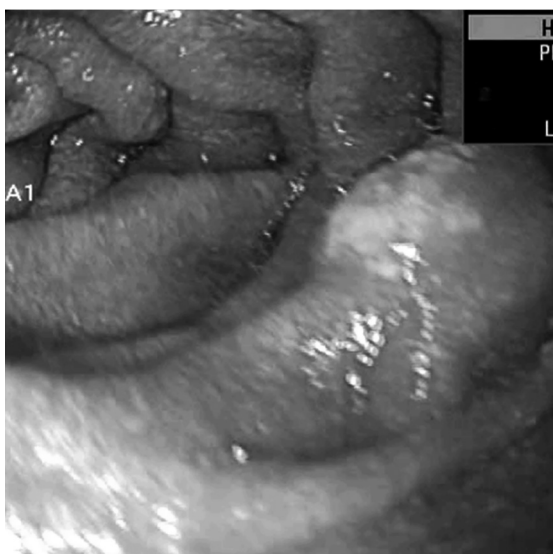
Кожните прояви най-често се проявяват с меланодермия, но в наши дни хиперпигментации се наблюдават рядко, тъй като болестта се разпознава по-рано в нейното развитие (2,7).

Засягането на бъбреците е рядко. Нефропатията може да се развие както рано, така и късно в хода на болестта. Описана е вторична амилоидоза с нефрозен синдром, появяваща се след продължителен период на неспецифични необясними симптоми. Има и редки случаи на IgA нефропатия, диагностицирана няколко години преди появата на абдоминалните симптоми на болестта на Whipple (8,12).

Описани са единични случаи на болест на Whipple на апендикса, с нормална хистология на дуоденалната биопсия (11). W. Al-hamoudi et al. (2007) съобщават за еозинофилен васкулит като вторична проява на болестта. Налице са пациенти с упорита имунна тромбоцитопенична пурпура, артрит, мускулна слабост и квадрипареза, с нормална тънкочревна биопсия (13).

## ДИАГНОЗА

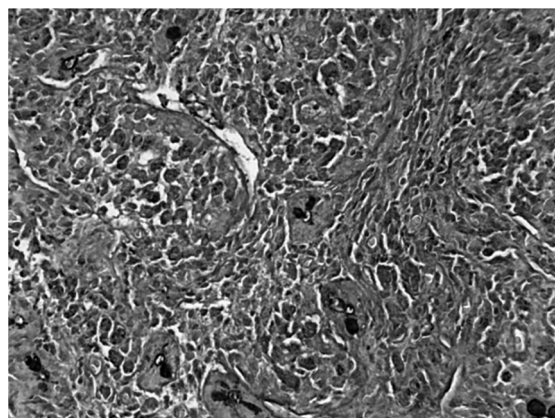
Горната гастроинтестинална ендоскопия, с дуоденална биопсия, е предпочитан диагностичен метод. Описани са бледа, оточна лигавица, редуцирани лигавични гънки, с неравна, груба повърхност и множество дребни белезникаво-жълтеникави поленца, някои като надигнати плаки, редуващи се с ерозирана, еритемна или лесно ранима мукоза в постбулбарната област (2,8,10,16), (Фиг. 1).



Фиг. 1. Ендоскопски образ от дуоденална лигавица

Капсулната ендоскопия може да помогне в уточняването на някои неясни случаи, с последваща биопсия на тънкото черво (2,8,14).

Хистологичното изследване на материал от тънко черво открива пенести макрофаги, съдържащи PAS-позитивни включвания в цитоплазмата, големи липидни капки в ламина проприя на тънкочревните вили, дилатирани лимфни съдове (15), (Фиг. 2).



Фиг. 2. Хистологична картина от дуоденална лигавица. Оцв. PAS, x200

Чревните вили изглеждат плоски и нарушени. Някои бацили се виждат в и между епителните клетки, в гладката мускулатура, ендотела и фибробластите (5,11). Необходимо е изследването на няколко биопсии, от различни места на дуоденума. Подобни PAS-позитивни макрофаги могат да инфилтрират много други органи, включително сърцето, мозъка, белия дроб, слезката, черния дроб и панкреаса (16). Имунохистохимично изследване с поликлонални антитела срещу *T. whipplei* е по-чувствително, тъй като позволява идентифицирането на бактерията в тъкани, които не са PAS-позитивни.

Неказеифициращи епителоидноклетъчни или гигантоклетъчни грануломи се срещат при част от пациентите, най-често в абдоминалните лимфни възли. Периферната лимфаденопатия е по-рядка (8). Саркоидоподобни грануломи са описани рано в хода на болестта или при напреднало заболяване. Множество неказеифициращи



грануломи са намирани в черния дроб, в белия дроб, в бъбреците, в гастроинтестиналния тракт, в костния мозък, синовиалната течност на пациенти с болест на Whipple (8,12). Тези грануломи може лесно да бъдат диагностицирани като саркоидоза при липса на друга вероятна първична причина. Затова при пациенти с идиопатични грануломи болестта на Whipple е важно съображение, дори при липса на типични симптоми (12).

PCR е високо чувствителен и специфичен метод, който открива *T. whipplei* в тънкото черво, кръвта и други засегнати тъкани и течности (2,4,8,17).

Електронната микроскопия идентифицира триламинарната клетъчна стена на *T. whipplei* и характерни лизозоми в интестиналните хистиоцити (2,4,8).

Имунохистохимично изследване, PCR техниките, културелното изследване на *T. whipplei* и електронната микроскопия не са налични във всички лаборатории.

## ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

Диференциалната диагноза на болестта на Whipple включва заболявания с малабсорбция, с дифузно тънкочревно засягане (цъолиакция, туберкулоза, *Mycobacterium avium* инфекция, хистоплазмоза, увреждане от нестероидни противовоспалителни средства, болест на Crohn, HIV-ентеропатия) и инфилтративни заболявания на тънкото черво (неходжкинов лимфом, амилоидоза). Трябва да се изключат други причини на малнутриция (2,17).

В случаите на белодробно засягане трябва да се имат предвид първична пулмонална хипертония и други причини. Понякога е необходимо да се изключи съединително-тъканна болест, възпалително чревно заболяване с асоцииран артрит.

Адисонова болест трябва да се изключи в случаите на ортостатична хипотония, кожна хиперпигментация, хипонатриемия и хиперкалиемия.

Фебрилитетът при болестта на Whipple може да предшества гастроинтес-

тиналните симптоми с месеци, поради това в диференциалната диагноза на повишената температура с неясен произход трябва да се има предвид и болестта на Whipple.

Навременната диагноза може да е трудна при олигосимптомните случаи без гастроинтестинални симптоми. Необходимо е правилно да се оценят възможни психиатрични и неврологични симптоми.

При оценка на хистологичния материал трябва да се имат предвид други възможни причини за PAS-позитивно оцветяване на макрофагите (инфекция с *Mycobacterium avium*, системна хистоплазмоза, макроглобулинемия). Наличието на неказеифициращи грануломи налага обсъждане на саркоидоза (2,8).

## ЛЕЧЕНИЕ

Болестта на Whipple е била неизменно фатална до използването на антибиотици за нейното лечение. Няма общ консенсус относно терапията на това заболяване. Тетрациклинът дълго време е бил първа линия терапия, но честотата на рецидивите след това лечение е била висока. Използвани са различни режими, включващи пеницилин, амоксицилин-клавуланова киселина, хлорамфеникол, стрептомицин и други аминогликозиди, макролиди, цефалоспорици, доксициклин, триметоприм-сулфаметоксазол, салазопирин и хидрохлороквин. *T. whipplei* е естествено резистентна към флуороквинолоните (2,8). Чувствителността на бактерията към триметоприм-сулфаметоксазол се дължи само на сулфаметоксазола.

Понастоящем се предпочита започване на лечението с антибиотици, които преминават кръвно-мозъчната бариера, за да се намали риска от рецидиви. Повечето автори препоръчват венозен цефтриаксон (2 г един път дневно) или венозен пеницилин G (2-4 милиона единици на всеки 4 часа) за 2 до 4 седмици, последвани от перорален триметоприм-сулфаметоксазол (960 мг два пъти дневно) за една до две години. Алтернативен вариант е доксициклин (100 мг два пъти дневно) плюс хидрохлороквин (200 мг три пъти дневно пер ос) за една година

(2,4,8,15,17). Има данни за много добър отговор и на лечение с меропенем за две седмици венозно, последван от триметоприм-сулфаметоксазол за една година. Други автори съобщават, че ефектът на цефтриаксон, последван от три месеца триметоприм-сулфаметоксазол е толкова ефикасен, колкото едногодишното лечение. J. Bures et al. (2013) споделят своя опит за успешно лечение с пеницилин G или амоксицилин-клавуланова киселина плюс гентамицин венозно за две седмици, последвано от перорален доксициклин (100 мг дневно) плюс салазопирин (3 г дневно) за една година. Те считат салазопирин за подходяща алтернатива на триметоприм-сулфаметоксазол. Човешки интерферон гама успешно е използван в случаи на засягане на централната нервна система и при рефрактерно заболяване (2,8).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болестта на Whipple е хронично инфекциозно системно заболяване, с разнообразни клинични изяви от множество органи и системи, поради което често е погрешно или късно диагностицирано. Без лечение прогнозата на болестта остава неблагоприятна. Пациентите с рецидив на неврологичната симптоматика са с лоша прогноза. Заболяването трябва да се има предвид във всички случаи на продължителни гастроинтестинални симптоми – необяснима коремна болка, диария, редукция на тегло, белези на малабсорбция, независимо от възрастта и пола. Разпознато навреме, заболяването обикновено е напълно лечимо. Подходящото продължително антибиотично лечение постига дълготрайна ремисия и подобрява качеството на живот на пациентите.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Al-hamoudi, W, Habbab F, Nudo C, Nahal A, Flegel K. Eosinophilic vasculitis: A rare presentation of Whipple's disease. *Can J Gastroenterol*, 21, 2007, No 3, 189-191.
2. Bures J, Kopacova M, Douda T, Bartova J, Toms J, Reichrt S, et al. Whipple's Disease: Our Own Experience and Review of the literature. *Gastroenterology Research and Practice*, 2013, 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/478349>.
3. Chhabria MA, Dalal RL, Desai DC, Deshapande RB. Whipple's disease. *J Assoc Physicians India*, 58, 2010, 196-197.
4. Conly JM, Johnston BL. Rare but not so rare: The evolving spectrum of Whipple's disease. *Can J Infect Dis*, 12, 2001, No 3, 133-135.
5. Desnues B, Ihrig M, Raoult D, Mege JL. Whipple's Disease: a Macrophage Disease. *Clin Vaccine Immunol*, 13, 2006, No 2, 170-178.
6. Discovery of first genetic cause of Whipple's disease. Inserm, French National Institute of Health and Medical Research. Newsroom Partager Chercher. <https://presse.inserm.fr/en/discovery-of-a-first-genetic-cause-of-whipples-disease/31198/>.
7. Fenollar F, Mediannikov O, Socolovschi C, Bassene H, Diatta G, Richet H, et al. Tropheryma whipplei Bacteremia during Fever in Rural West Africa. *Clin. Infect. Dis.*, 51, 2010, № 5, 515-521.
8. Fenollar F, Puechal X, Raoult D. Whipple's Disease. *N Engl J Med*, 356, 2007, No 1, 55-66.
9. Greub G. A New Piece Added to the Whipple Puzzle: Tropheryma whipplei Primary Infection with Bacteremia and Cough. *Clin Infect Dis*, 51, 2010, No 5, 522-524.
10. Günther U, Moos V, Offenmüller G, Oelkers G, Heise W, A Moter A, et al. Gastrointestinal Diagnosis of Classical Whipple Disease: Clinical, Endoscopic, and Histopathologic Features in 191 Patients. *Medicine*, 94, 2015, No 15. DOI: 10.1097/MD.0000000000000714.
11. Hashim H, Ahmed S, Shami S, Saeed I. Whipple's disease of the appendix. *J R Soc Med*, 94, 2001, No 12, 643-644.
12. Kramer LC, Manschot TAJM, Barendregt JNM, Smit JM. Whipple's disease: often a late diagnosis and a rare cause of nephropathy. *NDT Plus*, 2, 2009, No 1, 55-58.
13. Misbah SA, Ozols B, Franks A, Mapstone N. Whipple's disease without malabsorption:

- new atypical features. Q J Med, 90, 1997, No 12, 765-772.
14. Muir- Padilla MAJ., Myers CJB. Whipple Disease. A Case Report and Review of Literature. Arch Pathol Lab Med, 129, 2005, No 7, 933-936.
  15. Renon V P, Appel-da-Silva MC, D’Incao RB, Lul RM, Kirschnick LS, Galperim B. Whipple’s disease: rare disorder and late diagnosis. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 54, 2012, No 5, 293-297.
  16. Roberts IM. Whipple Disease. Updated: Nov 20, 2016. <http://emedicine.medscape.com/article/183350-overview>.
  17. Schijf LJ, Becx MCJM, de Bruin PC, van der Vegt SGL. Whipple’s disease: easily diagnosed, if considered. Neth J Med, 66, 2008, No 9, 392-395.
  18. Sharma OP. Beethoven’s illness: Whipple’s disease rather than sarcoidosis? J R Soc Med, 87, 1994, No 5, 283-285.
  19. Urbanski G, Rivereau P, Artu L, Fenollar F, Raoult D, Puechal X. Whipple Disease Revealed by Lung Involvement. Chest, 141, 2012, No 6, 1595-1598.
  20. Villa A, Nucera G, Kostihova A, Mazzola A, Marino P. Reversible Pulmonary Hypertension Associated with Whipple’s Disease. Case Reports in Pulmonology, 2012, 2012, doi: 10.1155/2012/382460.

---

**Адрес за кореспонденция:**

Диана Ганчева  
Факултет по медицина  
Медицински университет - Варна  
ул. Марин Дринов 55  
9002 Варна  
e-mail: [Diana.Gancheva@mu-varna.bg](mailto:Diana.Gancheva@mu-varna.bg)

---